

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—112926

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 49/02

識別記号
府内整理番号
7057—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)6月29日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 17 頁)

⑮ 親液性放射線透過写真映像キッドの生成方法

⑯ 特 願 昭58—229980

⑰ 出 願 昭58(1983)12月7日

優先権主張 ⑯1982年12月8日 ⑮米国(US)

⑯447863

⑯ 発明者 テリー・ウイントン・グロツグ
アメリカ合衆国45223オハイオ
州シンシナティ・ナンバー-301
ハイ・フォレスト・レイン2960

⑯ 発明者 ジヨセフ・エドワード・ブガジ
アメリカ合衆国45030オハイオ

州ハリソン・ニューヘイブン・
ロード9179

⑯ 発明者 ポウル・エドワード・ペイツ
アメリカ合衆国45215オハイオ
州シンシナティ・ブルックヘブ
ン・アベニュー399

⑯ 出願人 マリンクロツド・インコーポレ
イテッド
アメリカ合衆国63134ミズーリ
州セントルイス・マクドネル・
ブルバード675

⑯ 代理人 弁理士 田沢博昭 外2名

明細書

1. 発明の名称

親液性放射線透過写真映像キッドの生成方法

2. 特許請求の範囲

(1) ⑯ グンチシン酸塩、アスコルビン酸塩、還元酸塩化合物及びこれらの混合物から成る群から選択された安定剤を含む第液を調製して、⑯ 上記溶液をスズとスズ含有合金から成る群から選択された金属と接触させた後、⑯ 上記溶液を凍結乾燥するという3段階から成る、映像用乾燥粉末を生成する方法。

(2) 前記溶液が更に組成特異性担体を含む、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(3) 前記組成特異性担体が有機ジフェオニン酸塩である、特許請求の範囲第2項記載の方法。

(4) 前記有機ジフェオニン酸塩がメタンジフェオニン酸、ヒドロキシメタンジフェオニン酸、エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジフェオニン酸、メタンアミノジフェオニン酸、メタン-N-メチルアミノジフェオニン酸、メタン-N-

N-ジメチルアミノジフェオニン酸、プロパン-1-ヒドロキシ-3-アミノ-1,1-ジフェオニン酸、エタン-1-ヒドロキシ-2-アミノ-1,1-ジフェオニン酸及びこれらの薬用塩と混合物から成る群から選択される、特許請求の範囲第3項記載の方法。

(5) 前記安定剤がグンチシン酸又はその薬用塩である特許請求の範囲第1項記載の方法。

(6) 前記安定剤がアスコルビン酸、エリソルビン酸並びにこれらの薬用塩、薬用エステル及び薬用混合物から成る群から選択される、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(7) 前記溶液が更に第1スズ化合物を含む、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(8) 前記第1スズ化合物が塩化第1スズ、フッ化第1スズ、硝石酸第1スズ、クエン酸第1スズ、酸化第1スズ、これらの中の混合物のいずれかである、特許請求の範囲第7項記載の方法。

(9) 前記第1スズ化合物が有機フェオニートである、特許請求の範囲第7項記載の方法。

(10)前記金属が酸化第1スメの被膜で覆われている、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(11)前記溶液が前記金属と前記接触している間そのPHを約1.0～約6.0の範囲内に調整する、特許請求の範囲第1項記載の方法。

(12)特許請求次の範囲第1項に記述された方法で得られる生成物から成る乾燥粉末キット。

(13)特許請求の範囲第2項に記述された方法で得られる生成物から成る乾燥粉末キット。

(14)前記キット中に更に金属としてスズ又はスズ含有化合物を含む、特許請求の範囲第1・2項記載の乾燥粉末キット。

8. 免明の詳細な説明

本免明は映像用及び分析評価用に使われる放射線診断試験の調製に有用な組成物に関する。更に詳細には、本免明はテクネチウムを必須要素とする良質の組織映像用試薬を調製する際に使われる組成物並びに方法に関する。

ほかの組成を映像化する為に使われるシンチグラフィックな(放射活性トレーナーとシンチレーターを用いた)骨格映像技術並びに過塩素の放射線写真技術は、生物学的医学的研究並びに診断の方

法に於て、常にその需要が増加しているのである。過剤、シンチグラフィックな方法では、生物学的对象に導入されるやいなや検査の対象となつてゐる特定の器官、組織又は骨格組織中に局在分布する放射性試薬の調製が含まれる。この様に放射線写真用物質が局在していると、その分布幅、分布図又は分布闪光写真を、トラバーアーシングスキャナーやシンチレーションカメラ等の種々の放射線検出器によつて作成することができる。被検出放射性物質の分布とその比強度は、放射性核種が局在する組織の位置を示すのみならず、炎症や病的状態等の存在もまた表示する。

然して、使用される放射性核種の量と目的の器官でもあるが、到底使われるシンチグラフィックな組織映像は放射性核種、特定の他の器官用の抗体化合物、放射性核種を担体に付消させる蛋白の補助剤、患者に注射投与したり吸引させたりするのに適当な水又は他の注入用媒剤、生理性の緩衝剤、生理学的の塩等から成る。大抵の場合、担体は放射性核種に付着するか放射性核種と複合体を形成し、生物学的对象内で放射性核種自体が

当然無中するであろう場所以外の場所に放射性核種を局在させる。しかし心臓中に局在させるタリウム-201(^{201}Tl)や脳映像、甲状腺映像に過テクネチウム酸塩の形で使われるテクネチウム-99m等の若干の放射性核種は、担体の添加なしに使用できる。

本免明の組織映像用試薬は、放射性核種としてテクネチウム-99mを含み、このテクネチウム-99mは組織特異性担体と複合体を成しているか又は配位結合を成している。この人工的放射性核種はモリブデン-99の放射性崩壊で形成されるのであるが、工業的には発生装置中でモリブデン-99含有マトリックスを通して塩浴液を溶解することによつて生成される。この溶出液中の半安定テクネチウム同位元素は、化学的に安定な酸化過テクネチウム酸塩の形($^{99m}\text{TeO}_4^-$ 、以下「過テクネチウム酸塩 $\text{Te}99\text{m}$ 」と称す。)で見出される。しかしながら、過テクネチウム酸塩中のテクネチウムは+7の原子価を持ち、放射性核種使用組織映像に最もよく使われる担体とは複合体

を作らないのである。この問題点は、テクネチウムより低い酸化状態で+5、+4、そして最も一般的には+3まで還元することによつて容易に解決できる。従つて、過テクネチウム含有映像用試薬は過例、過テクネチウム酸塩 $\text{Te}99\text{m}$ の等張酸性液をテクネチウム源元体(源元剤)と混合することによつて調製される。硫酸及び塩酸の硝1鉄塩や硝1クロム塩及び硝1スメ塩(工業用にはほとんどこれが使われている。)が組織映像用試薬に使用される源元体である。例えば1976年9月28日に公開されたトフェン及びフランシスを出願人とする米国特許明細書3,983,227では、この様な源元性塩を骨質探査性有機オフスフォン酸塩担体と共に使つてテクネチウムを必須要求とする骨格映像用試薬を調製する方法を開示している。1982年1月19日に公開されたラドツクを出願人とする米国特許明細書4,311,689では、組織映像用組成物中に金網スズを過テクネチウム酸塩の源元剤として使用する事を記述している。同様に、1982年2月9日に公開された

ラドソクを出願人とする米国特許明細書4,314,986では、金属スズ及び電気化学列でスズよりも下位にある金属性の可溶性塩を組織映像用組成物中に使用することを記述している。

この物をテクネチウムを含有するシンチグラフイックな映像用試薬は液体中で不安定である事が知られているが、これは主に、還元剤及び／又はテクネチウムが酸化されることによつて、還元されたテクネチウムと組織特異性抗体との複合体が離されることが原因となつてゐる。従つて、映像用試薬は通常、その組成物を酸素無含有酸素ガスで処理するか又は該試薬を酸素無含有空隙気中で調製するかの方法で、酸素を含まない形とされている。映像用試薬の安定化は、化学的方法でも達成できる。1980年1月4日公開のフォーテイを出願人とする米国特許明細書4,232,000では、テクネチウム含有映像用試薬の安定剤としてゲンチシルアルコールの使用を示してゐる。同じく1980年1月11日公開のフォーテイを出願人とする米国特許明細書4,233,284では

は、安定化剤としてゲンチシル酸の使用を示している。1976年11月11日発行のトーフェを出願人とする西欧公開特許明細書2,618,337では、テクネチウム含有映像用試薬の安定剤としてアスコルビン酸又はエリソルビン酸の使用を示している。1982年6月10日にフォーテイ等によつて出願されている米国特許出願番号3,877,138では、映像用試薬中に還元剤、メチル基含有還元剤、6-ブロモ-2-デオキシアスコルビン酸等の還元性安定化剤を使用することを示している。1982年2月17日に公開されたブロッカス等を出願人とするヨーロッパ特許出願番号4,60,67では、硝酸塩又は亜硝酸塩安定剤と共に、当テクネチウム酸塩の還元剤として金属性のスズか第1スズ塩を含有する、組織映像用試薬中に使用する組成物について記述している。

骨格映像用の工業的生成物は通常液体又は乾燥粉末混合「キット」の形で提供され、この「キット」にリン酸塩又はフォスフォン酸塩の骨質探査用担体が入つたバイアルが添付されている。骨格映像用試薬は、通常テクネチウム酸塩 $Tc\ 99m$ の生理食塩液をこのキットに加える事によつて作成される。

テクネチウムを必要要素とする安定な映像用キットは会員のスズとある種の安定剤化合物とを組み合わせることによつて調製できることが今や発見されている。特殊な方法では、安定剤化合物と組織特異性抗体を含む溶液を調製してこの溶液をスズ金属性と接触させた後凍結乾燥するという3段階から成る過程で乾燥粉末キットが作られる。本発明の過程で生成される組成物は、工業的に生成されたテクネチウム $Tc\ 99m$ 溶液中でテクネチウムを還元し、テクネチウムを還元状態に維持して組織特異性抗体との安定で有益な複合物を形成せしめる。(安定剤自身が組織特異性抗体として働くので、追加の担体化合物は本発明の過程又は組

成物中に記述包含されるのが好ましい。)。この様にして作成された組織映像用試薬の使用特性は、テクネチウム担体複合体の化学的安定性及び／又は生物学的性質といふ点で、第1スズ塩のみを含む試薬、第1スズ塩と安定剤を含む試薬、金属のスズのみを含む試薬、金属のスズと硝酸塩又は亜硝酸塩を含む試薬の使用特性よりもすぐれている。

本発明の概要

本発明は、テクネチウム $99m$ を含有する映像用試薬の調製に有用で高度に安定な組成物を提供する。本発明の過程は、(1)アスコルビン酸塩、還元剤及びゲンチシル酸塩化合物から選択した安定化化合物(以下「安定剤」と呼ぶ)の水溶液を調製し、(2)段階(1)で得た水溶液をメメ金属又はスズ含有合金(以下「スズ金属」と呼ぶ)と接触させた後(3)この溶液を凍結乾燥するという3段階から成つてゐる。

本発明の組成物は、テクネチウムを必須要素とする安定な放射線透過写真の組織映像用試薬を作る過程で有用である。通常テクネチウム酸塩 $Tc\ 99m$

浴液をスズ金属と安定剤との混合物に加えることによつて映像用試薬を作成することができ、この安定剤化合物は組織特異性担体としても働くのである。好ましくは、テクネチウム99mと任意担体化合物との安定な複合体を含む組織特異性試薬を作る為に、製造時又は使用時に、追加の（随意の）担体化合物をこの様な組成物に混合する。この様な組成物は更に、水浴液中で第1スズイオンを与える任意の第1スズ化合物を含むのが好ましい。酸化第1スズをスズ金属表面上の被膜として組成物中に混合するのが特に好適である。

本過程で作つたジフォスフォン酸塩含有映像用キットは、從来技術に記載されている系に較べてすぐれた骨格映像特性を持つた安定な映像用試薬を生じる。この改良された性能はテクネチウム放射性同位元素の血液クリアランスがより速くなり比骨格吸収率がより高くなることにより明示される。即ち、テクネチウム99mと複合体を成した骨質特異性担体は、從来技術の担体化合物に較べて血液中からより速く取り除かれ歯³骨³軟³組織³中に集中³

を挙し、これらの組成物は、過テクネチウム酸塩Tc99m又は他の有用な放射性同位元素を少くともスズ金属と安定剤を含む試薬用キットと混合することによつて生じる生成物を含む。

本発明にはいくつかの組成の特徴点がある。第1には、本発明の組成物がスズ金属及び安定剤を含むことである。第2には、本発明の組成物が、有効量の安定剤を浴液としている過テクネチウム酸塩Tc99m浴液を含んでおり、この浴液がスズ金属と接触していることである。本発明の別の組成物は、テクネチウム99mに付着するかこれと複合物を形成して放射性核種を特定の体内器官又は組織中に局在させる組織特異性担体を更に含んでいる。この様な組成物が持つ好ましい効果の1つは、先に述べた様に、1つの「映像用キット」又は「キット」中に組織特異性担体、スズ金属及び安定剤を含むことである。従つて映像用試薬はこの「キット」中に過テクネチウム酸塩Tc99m浴液を加えることによつて作られる。

産業的に作られるキット並びに本発明の別の組

成物的に作られる過テクネチウム酸塩Tc99m浴液からテクネチウム担体複合体を生成するのに有用な組成物系及び方法は次の様な特性を持つていなければならぬ。その一つは使用条件下での適性に受け容れられる事、第2にはテクネチウムを原元としてその生成物を貯蔵及び/又は使用条件下で適当な期間中維持できること、そして第3にはテクネチウム放射性核種の目的の体内組織への移動にあまり干渉しないことである。そしてスズ金属とある様の安定剤との組み合わせは上記3基準のすべてにかなつているのである。本発明の映像用試薬及び組成物を形成するのに有用な成分、過程及び方法は以下に記述する。

ここで使われている様に、「映像化」という言葉は、骨格映像を含めて（規定するのではなく）、本発明の組成物を使用できる放射性造影写真の粗放映像及び分析評価法のすべてに亘る。そしてこれらの方は生体内、生体外のいかんを問わない。「映像用試薬」という言葉は、骨格映像（既定されない）を含んで映像化に有用な組成物

成物は、多回目の映像用試薬を作るに十分な材料を含んでいるのが好ましい。明らかに、この様な組成物中に含まれる材料の量は所望の映像試薬の1回投与分の量と投与回数に依るであろう。更に、特定期の金額、安定剤、任意指標及び任意の第1スズ化合物は、特殊の使用化合物及び組成物に添加される過テクネチウム酸塩Tc99mの量に従つて変えてよい。（ここで使われる「単回投与用試薬」という言葉は、上記の量のスズ金属、安定剤及び任意の成分から成る1キットを過テクネチウム酸塩Tc99mと混台してもつぱら成人に注射するのに適当な試薬にした物を指す。本発明を専門的に実施する人は、ここに述べた特定の担体及び安定剤化合物について記載している文献を参考にして適切な量を決定してよい。）

成 分

金属性：

本発明の組成物と方法には、安定剤と組み合わせると過テクネチウム酸塩中ではほとんど完全にテクネチウムを遮断するスズ金属が含まれている。

工業用又は分析用級のスズを使つことができ、即ち、この場合の金属性スズは程度百パーセント純粋の物か又は微量の他金属を含んでいてもよい。本発明では、5パーセントのスズを含んでいる合金をも含めて、他金属を含む種々のスズ合金もまた有用であり、特に金や銀を含むスズ合金は適当である。

就して、これらの組成物には少量の過テクネチウム酸塩 Te^{99m} が使われるであろう。従つて、本発明組成物中に存在し映像用試薬調製時に添加されるテクネチウムのすべてを完全に遮断することを必要とされるスズ金属性の量もまた至極少量である。けれども、本発明組成物中に実際に使われる金属性の量は、その金属性自身の種々の物理的特性によつて異なり、また放射性核種が完全に遮断されるかどうかに影響するだけではなく遮断が行われる速度に関係するであろう。この様な物理的特性としては、(1)添加金属性の量(重歴)、(2)金属相成、即ち金属中のスズ含量、(3)添加金属性の形態、即ち過テクネチウム酸塩中で安定剤にさらされて

いる有効表面積及び(4)該金属性の表面状態があげられる。

上記3と4の特性は、該金属性の表面に不純物やごく微量が存在すると過テクネチウム酸塩 Te^{99m} 溶液にさらされる有効表面積に影響するという意味で、互いに相關することに注目すべきである。該金属性表面を被(例えば塗膜、被覆又は研削)にさらして前処理した後エタノールで洗浄すると、その様な不純物を取り除き金属性と安定剤との混合物の性能に影響を及ぼすことができる。

大抵の目的について、単回投与用試薬の過テクネチウム酸塩 Te^{99m} 中のテクネチウムを遮断するのに有効なスズ金属性の總表面積は約 2 mm^2 ~ 約 1000 mm^2 である。この範囲の上端に近いスズ金属性はテクネチウムを完全に遮断するに必要な量を超過しておりこの上端での遮断率は遮断の完全さや速度に影響しないらしいが、スズ金属性の遮断量での変化はテクネチウム遮断の完全さや遮断反応の速度に影響するかもしれない。スズ金属性の量としては、単回投与用試薬中の總表面積が約 20

mm^2 ~ 約 180 mm^2 であるのが好ましく、約 80 mm^2 ~ 約 120 mm^2 であるのが最も好ましい。

該スズ金属性は薄片、顆粒、針金、粗粉末又は他のどんな便利な形であつてもよい。該金属性が過テクネチウム酸塩 Te^{99m} 溶液が接触されることになつてゐる容器に物理的に遮断されていない場合には、映像用試薬を対象体に注射する前に容器から取り出す時に遮断した金属性をうろ過して取り除くように注意しなければならない。即ち、この様な問題点は該金属性を容器に攜帯することによつて避けることができる。例えば、映像用試薬を調製する為に用いる容器にスズ金属性を盛布してもよいし、又は容器全体か容器の一部を該金属性で形成してもよい。例えば、ガラスアンプルの内表面に電漬、噴霧、凝縮、スパッタ、メタキ等の方法でスズを盛布することができる。この様な容器中の金属性スズの様々な形態や盛り方方法は、1982年1月19日に公開されたラドクタを出願人とする米国特許明細書4,311,689(本明細書中の参考文献に含まれている。)に記載されている。

安定剤:

本発明の組成物及び方法には、敏弱的に形成される映像用試薬用の組成物に添加されることになつてゐるテクネチウム放射性同位元素のすべてをほとんど完全に遮断して(スズ金属性との組み合わせで)しかも該テクネチウムを遮断状態に維持するのに十分な量(ここでは「安定化質」と称す)の安定剤物質が含まれている。これら安定剤は、加えるにこの様な映像用試薬の生成及び使用中に環状テクネチウム含有不純物が形成されるのを低下させるという特長点を有する場合がある。

本発明に於て安定剤として使用できる化合物(ここでは「ゲンチシン酸塩化合物」と称す)にはヒドロキノン、ゲンチシルアルコール、ゲンチシン酸及びこれらの共用塩や薬用エステルがある。同様に用いな「アスコルビン酸塩化合物」としてはアスコルビン酸、エリソルビン酸、置換5-デオキシアスコルビン酸、置換5-デオキシエリソルビン酸、置換6-デオキシアスコルビン酸、置換6-デオキシエリソルビン酸、これらとニコチン

従来はニコチンアミドとの複合体及びこれらの薬用塩や薬用エスタルがある。これららの化合物は次記の文書中に記載されており、これらの文書はすべて本明細書中の文献に含まれている。即ち、1980年10月21日に公開されたホワイトハウスを出願人とする米国特許明細書4,229,427(ヒドロキノン)、1980年11月4日に公開されたフォーティーを出願人とする米国特許明細書4,232,200(ダンチシルアルコール)、1980年11月11日に公開されたフォーテイを出願人とする米国特許明細書4,233,284(ゲンチシン酸)、及び1976年11月11日公開されたトーフニを出願人とする西欧公開特許明細書2,618,337(アスコルビン酸)がそうである。

アスコルビン酸、ダンチシン酸、アスコルビン酸ナトリウム及びゲンチシン酸ナトリウムは好ましい安定剤であり、ゲンチシン酸はその中でも特に好ましい。

本発明の組成物中の安定剤として有用なものと

して、1982年6月10日にフォーテイ等によつて出願された米国特許出願番号3,871,38「安定な放射線透過率の映像用試験」中に記載されている「還元性化合物」もまたあげられる。ここで使用される好ましい還元性安定剤としては、6-ブロモ-6-デオキシアスコルビン酸、6-クロロ-6-デオキシアスコルビン酸、6-ブロモ-6-デオキシアスコルビン酸ナトリウム、6-クロロ-6-デオキシアスコルビン酸ナトリウム、還元酸、還元酸ナトリウム、5-メチル還元酸、5-メチル還元酸ナトリウム、及びこれらとニコチン酸又はニコチンアミドとの複合体があげられる。

文獻からわかるように、アスコルビン酸の等の様な安定剤はテクネチウムとキレートや複合体を形成してテクネチウムを体内の系組織中に沈着させる可能性がある。従つて、本発明組成物中に含まれる安定剤の量は組成物中に使用される特定の組織特異性任意抗体の根拠指向性効果を損う程多くないことが望まれることになる。粗体と組み合

わせて使われる安定剤化合物のほとんどが既往にならない適切な量というものは、使用される粗体及び/又は安定剤によつて共つてくるであろう。

本発明の実施例に於て使用される安定剤の濃度は、組成物の状態の使用法及び使用された不活性物質又は充填物質の濃度によつて異なるであろう(ここでの濃度はすべて、酒テクネチウム酸塩酢酸液中の安定剤の重量パーセントである)。スズ含有安定剤を酒テクネチウム酸塩酢酸液中に溶解せしる本発明の具体例に於ては、安定剤の濃度は粗体によつて希釈される程度によつて異なるであろう。0.1パーセントより高い濃度の安定剤は満足できる映像用試験の性能になることがわかつた。従つて、安定剤が酒テクネチウム酸塩酢酸液中に溶解して使われる大抵の目的の場合には、安定剤の濃度は0.1重量パーセント以下であるのが適当であり、0.05重量パーセント以下であるのが好ましい。そして、0.01~0.001パーセントの濃度が多く適用例で満足のいく範囲である。テクネチウム発生装置上の酒テクネチウム酸塩酢酸液中に

直接安定剤を溶解させない大抵の目的の場合には、単回投与用試験中に約 2.2×10^{-4} モル~約 1.1×10^{-2} モルの安定化合物を被うのが適当である。単回投与用試験中に約 5.5×10^{-4} モル~約 5.5×10^{-3} モルの安定剤化合物が含まれるのが好適である。

任意第1スズ化合物

本発明の組成物は、水溶液中で第1スズイオンを生じる水溶性無機化合物(ここでは「第1スズ化合物」と称す)を任意に含有する。還元性金属陽イオンとしては、第1スズイオン(Sn^{+2})が映像用化合物中でテクネチウムを還元する還元体として既知である。

本説明の組成物中に混合されると、第1スズ化合物は、映像用試験の形成に使用される酒テクネチウム酸塩 $\text{Te}99m$ 中でテクネチウムがより遅く還元されるのを促進する。その上第1スズ化合物は、生物学的対象に注射するに先立つて映像用試験がいつたんスズ金属から離されると、試験中のテクネチウム粗体複合物の安定性を向上させ

る働きをする。しかし、本組成物中に任意に混合される第1スズ化合物の種類は、形成された映像用試薬の生物活性に対する有害な影響を避けるために、低く保たれている。1982年6月10日付でベネディクト及びヴァンドウゼーによつて出版されている米国特許出願番号3,871,355「放射線透過写真的映像用試薬」(本明細書の参考文献中に含まれる)及び1982年6月10日付でヴァンドウゼーによつて出版されている米国特許出願番号3,871,377「放射線透過写真的映像用試薬」(本明細書の参考文献中に含まれる)を参照せよ。

ここで有用な第1スズ化合物には塩化第1スズ、フッ化第1スズ、クエン酸第1スズ、硝石酸第1スズがあげられる。これらのうちで塩化第1スズがとりわけ好適である。映像用化合物中の第1スズ塩の使用は、1976年9月28日に公開されたトーフェニ及びフランシスを出願人とする米国特許明細書3,983,227(本明細書の参考文献中に含まれる)中に記載されている。

好ましい第1スズ化合物の1つが塩化第1スズである。塩化第1スズをスズ金属性への塗布剤として用いると特別に好ましい。スズの酸化生成物として塩化第1スズは通常スズ金属の表面上に存在し、実際問題として本発明の組成物中にも当然存在するかもしれない、何故ならばスズ金属の表面から第1スズは完全に取り除く事は工業的に困難であるからである。スズ金属を故意に酸化することによって、本発明の組成物及び方法中に、酸化第1スズもまた組み込む事ができる。もし塩化第1スズがスズ金属を自然発生的に複り形で任意の第1スズ化合物として加えられると、酸を使つた前処理でこの酸化物被膜がほとんど取り除かれるかもしないので般での前処理は望ましくないという事に注意すべきである。

任意担体

本発明の組成物は、テタネチウム放射性核種と複合物を形成して放射性核種を特定の体内組織や器官中に局在させる化合物もまた含有してよい。広義には、その様な担体化合物には心臓、骨盤、

肝臓、脾臓、腎臓、肺等の軟組織器官を標的にする物と、骨や歯の石灰化を行われている可能性のある他の組織等の石灰化組織を標的にする物との2つの部類がある。その様な担体又は標的特異性化合物の実例としては、(1)膀胱用のジエチレントラミンベンタアセテート(DTPA)、グルコノート及びグルコヘプトノート、(2)腎臓用のDTPA、グルコノート、グルコヘプトノート、ジメルカブトサクシネート(DMSA)、アスコルビン酸塩及びクエン酸塩、(3)心筋梗塞用のジフォスフォン酸塩及びピロリン酸塩、(4)肝臓胆管用のN-2,6(ジメチルフェニル)カルバモイルメチルイミノニ酢酸(HIDA)及びジエチルHIDA、(5)深部血液栓用のフィブリノゲン、ストレプトキナーゼ及びウロキナーゼ、(6)血液貯留映像用のヒト血清アルブミン、(7)肺臓用の巨大複数アルブミン及びアルブミン小球、(8)肝臓用の安定性コロイド、PVP及びデキストラン並びに(9)骨格映像用の水溶性リン酸塩及びジフォスフォン酸塩があげられる。

ある様の安定剤は本発明組成物中でテタネチウムとの複合体を形成する事によつて担体としても作用するという事に注目すべきである。例えばアスコルビン酸は安定剤としても担体としても本発明に使用可能であり、骨格映像用試薬の作成に使われる。

本発明の好適な実施例は、骨格映像に使用される例である。骨格等異性担体として存に有用であり実際にも使用可能であるモノフォスフオニン酸塩、ジフォスフオニン酸塩、ボリフオスフオニン酸塩については、1976年9月28日に公開されたトーフェニ等を出願人とする米国特許明細書3,983,227(本明細書の参考文献中に含まれる)及び1981年1月27日に公開されたベグアンを出願人とする米国特許明細書4,247,534(本明細書の参考文献中に含まれる)中に記載されている。

本発明での使用に好適な骨質特異性ジフォスフオニン酸塩としては一般式 $R_1 - \frac{C}{PO_3H_2} - R_2$ [式中R₁は水素、1から約20までの炭素原子を含むアルキル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、2か

ら約20までの炭素原子を含むアルケニル、アリル(例えばフェニル、ナフチル等)、フェニレセニル、ベンジル、ハロゲン(例えば塩素、臭素、フッ素等)、ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ(例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-ヒドロキシ-N-エチルアミノ、アセチルアミノ等)、-CH₂COOH、-CH(COOH)CH₂COOH、-CH₂PO₂H₂、-CH(Po₂H₂)(OH)又は-(CH₂C(Po₂H₂)₂)n(nは1～15)であり、R₂は水素、低級アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等)、アミノ、ベンジル、ハロゲン(例えば塩素、臭素、フッ素等)、ヒドロキシル、-CH₂COOH、-CH₂PO₂H₂又は-CH₂CH₂PO₂H₂である)であらわされる化合物及びそれらの薬用塩から成る群から選択される化合物並びに化合物の混合物があげられる。前述のとおり、上記一般式化合物の第1スズ塩もまた第1スズ化合物として有用である。特別に好適なジフォスファン酸塩としてはメタジンジフォスファン酸(MDP)、メタシヒドロキシジフォスファン酸(HMDP)及び

エタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジフォスファン酸(EHDP)があり、HMDPは最も好適な組体の1つである。

同じく特に好適なものにアミノジフォスファン酸塩化合物があり、これについては、1982年6月10日付でベネディクトとグアンドウゼーによつて出願されている米国特許出願番号387135「放射線透過写真の映像用試薬」(本明細書の参考文献中に含まれる)中に更に詳細に記載されている。最も好適なアミノジフォスファン酸塩組体には、メタシアミノジフォスファン酸(AMDP)、メタ-*N*-メチルアミノジフォスファン酸、メタン-*N,N*-ジメチルアミノジフォスファン酸、プロパン-1-ヒドロキシ-3-アミノ-1-ジフォスファン酸及びエタン-1-ヒドロキシ-2-アミノ-1,1-ジフォスファン酸がある。本明細書の参考文献中に含まれる1977年4月5日に公開されたアドラー等を出願人とする米国特許明細書4,016,249には、種々の型の無機リン酸塩を骨格映像用試薬製造に使う方法が簡潔に開示されている。とりわけ、約300

より小さい分子量を持ち約25以下の分岐鎖ボリリン酸塩を含むある種のビロリン酸塩が骨格映像用に非常に有益である。患者中に注入されると、このビロリン酸塩は、有機フォスファン酸塩と同様に、テクネチウム放射性核種と共に骨質内ミネラルを標的にして移行する。

別の一級の種類の組体としては蛋白、ペプチド、アミノ酸及び類似の化合物がある。これらの化合物はその大きさと構造が故に、特定な組織の映像用の高特異的の組体として有用である。実例をあげると、フィブリノゲン、ストレプトキナーゼ及びウロキナーゼは深静脈血栓(DVT)検査用に有用である。ヒト血清アルブミン及び他の血液血清タンパクは血漿貯留映像用に使用でき、巨大複雑アルブミン及びアルブミン小球は肺映像用試薬中に使用されることが知られている。全赤血球もまた標識して血液貯留映像用に使用でき、標識された白血球は感染部位を標的として使用される。同様に、テクネチウムを被つての歯種殻の映像化は、難扱特異性抗体を標識することによつて行うこと

ができる。次に示す文献や論文(すべて本明細書の参考文献中に含まれる)には、本発明の組成物及び方法が役に立つ組体並びにテクネチウムを必須標識とする映像用組成物系のうちのいくつかが記載されている。即ち、1981年11月10日に公開されたサクラッドを出願人とするカナダ特許明細書1,121,63(変性アルブミンを被つたEBSの映像化)、1981年12月15日に公開されたロデスを出願人とする米国特許明細書4,305,922(タンパク質標識に使う配位子交換法)、1982年4月6日に公開されたクロソフオード等を出願人とする米国特許明細書4,323,546(悪性腫瘍検出用の放射性標識化合物)、サンドベルダ等: 医化学雑誌, 17, 1364～1367(1974)(肺損傷用のEDTA誘導体タンパク)及びエツケルマン等: 研究, 40, 3036～3042(1980)(テクネチウムで標識した放射性薬剤)がそれら文献である組成物、過程及び方法

本発明の組成物を被つて調製する映像用試薬は、

人間又は人間よりも下級の動物に静脈内投与する目的のものである。従つて、適当な無毒で発熱物質を含まない組成物を作る為に、適切な条件下で製造及び使用操作が行われる。本発明の実施になくてはならないものではないが、この様な化合物に不可欠の少量定量を簡便化する為に、使用増量剤又は充填剤を用いて安定剤や(任意)担体及び第1スズ化合物を希釈するのが好ましい。塩化ナトリウムとグルコースは好ましく、塩化ナトリウムはその添加によつてたとえ過テクネチウム酸塩Te 99m溶液が低価の場合(活性を低める為に無菌水で希釈しなければならない時の様に)にでも最終的に得られる試験が確実に等張以上にされる限りとりわけ好適である。スズ金属をも含む本発明の組成物は米国特許願書447262号に述べられている。

本発明の実施にあたつては、最終目的のテクネチウムを必須要素とする医療用試験の調製に本発明中のどの組成物が使われてもよい。例えば、安定剤は本発明の組成物中に乾燥粉末として添加されても溶液として添加されてもよい。安定剤を直接過テクネチウム酸塩溶液中に混合するのが望ま

れる場合には、過テクネチウム酸塩が発生装置から溶解される間かその後に安定剤を簡単に溶解することができる。この溶解過程については、1968年2月13日に公開された米国特許明細書3,369,121(本明細書の参考文献中に含まれる)に詳しく述べられている。そしてこの後に、安定剤を含有する発生装置からの溶出液に金属性を添加することができる。

本発明は、金相の存在下で過テクネチウム酸塩溶液中に安定剤を溶解してテクネチウムを必須要素とする医療用試験を調製する為の改良法もまた含んでいる。任意の担体及び第1スズ化合物を同時にか又は引き続いて安定剤と共に溶解させることができる。この過程を行つた後の様式としては、金相を過テクネチウム酸塩発生装置のカラム中に混合してもよい。安定剤及び任意成分は、地テクネチウム酸塩を溶解するのに使用する塩溶液中に溶解して過テクネチウム酸塩溶出液中に溶解することができる。同様な過程が、1973年7月31日に公開されたパラツク等を出版人とする米国特

許明細書3,749,556(本明細書の参考文献に含まれる)及び1975年9月2日に公開されたパラツク等を出版人とする米国特許明細書3,902,849(本明細書の参考文献に含まれる)中に記載されている。もう一つの方法としては、安定剤及び任意成分を金相と共に発生装置カラム中に混入させてよい。これらの成分は、発生装置カラム内でスズ金属の上か下か又はスズ金属と一緒に、不活性基質又は発生容器に塗布されていてもよい。上記の方法的様式を組み合わせたものを使用してもよい。

本発明のより好ましい実施例では、過テクネチウム酸塩溶液を前記の如く安定剤、スズ金属及びモノ、ジ、ボリオオスファン酸塩から選択した骨格異性担体から成る組成物キットに直接添加することによつて、テクネチウムを必須要素とする安定な骨格医療用試験を得ることができる。

本発明の特に好適な組成物は(1)ジフオスファン酸塩担体、(2)安定剤、(3)スズ金属及び(4)第1スズ化合物から成る。1キット中のこれら成分の量は、

約1～約800ミリキュリー(mCi)のテクネチウムTe 99mを含有する過テクネチウム酸塩溶液と混合した場合に多回投与分の医療用試験が得られるに十分であるのが好ましい。(この様なキットから最終的に得られる投与分量は、投与対象の体重又は医療される組織のタイプ等の因子に依る。)従つて過例、好適なキットでは最低(a)約1～約800mCiのテクネチウム-Te 99mを含む過テクネチウム酸塩浴液中のテクネチウムに結合するのに十分な量のジフオスファン酸塩担体、(b)有効な形態のスズ含有金属の有効量及び(c)約1～約800mCiのテクネチウム-99mを含む過テクネチウム酸塩浴液中のテクネチウムを殺元してそのテクネチウムを殺元状態に保つ量の安定剤が含まれている。例えば、1982年6月10日付で出版されており本明細書の参考文献に含まれている、ベネディクトとグアンドウゼーを出版人とする米国特許出願番号3,871,335「放射線透過写真の医療用試験」及びグアンドウゼーを出版人とする米国特許出願番号3,871,337「放射線透過写真

の映像用試薬」を参照せよ。

本発明のキット用組成物は、安定剤、任意担体及び第1スズ化合物を塩化ナトリウム等の任意の不干渉化合物と単に乾燥混合するだけで調製することができる。この様な組成物は、液アクネチウム酸塩Te99m溶被との混合を容易にし病院での使用を便利にする為に、ゴム栓をした無菌アンプル中に入れておくのが好ましい。そしてこれらのアンプルは、更に酸化から保護する為に、袋素で充満させておくのが好ましい。

別の様式としては、キット用組成物を無菌で発熱性物質を含まない水の水溶被として得ることができる。この場合、水は脱酸素処理をして組成物は脱酸素中に貯蔵しておくのが好ましい。

好適な様式としては、キット用組成物を凍結乾燥状態で得ることができる。この様な組成物は、水溶被中に任意担体、第1スズ化合物及び安定剤と一緒に溶解した後工業用凍結乾燥剤を用いてこの混合物を凍結乾燥する事によつて得られる。この過程に於ては無菌の脱酸素水が使われるのが

好ましく、この生成物は脱酸素中に貯蔵するのが好ましい。乾燥混合生成物よりも製造がいく分複雑であるが、生材料中に存在するかもしれない水不溶性粒状物質を凍結乾燥後溶前の溶被によつて取り除く事ができるという点で凍結乾燥生成物は有利である。

骨格映像用凍結乾燥キットを生成する好適な方法では、(1)ジフォスファン酸塩担体、安定剤及び任意成分を含む水溶液を調製する。(2)第1段階で得た溶液を使用された稳定剤に応じて特定の範囲のpHを調整する、及び(3)pH調整後被を凍結乾燥するという段階が含まれ、この點金網はいずれの段階かの前、後又は途中に組成物中に混入される。pHはどんな米用酸又は塩基で調整してもよい。好適なキットは、アスコルビン酸塩か還元酸塩の安定剤を混合すると共に担体と安定剤を含む溶液をpH約6.0に調整する事によつて生成される。ゲンチシン酸塩化合物を安定剤として使う場合には、担体と安定剤を含む溶液のpHを約4.5に調整するのが好ましい。これらの過程は1982年6月10

日付で出版されており本明細書の参考文献に含まれている。ヴァンドウゼー及びデーゲンハルトによつて出版されている米国特許明細書番号387,136「骨格映像用凍結乾燥物の生成過程」(アスコルビン酸塩と還元酸塩との混合物を使ってpHを調整する方法)及びヴァンドウゼーによつて出版されている米国特許出版番号387,139「骨格映像用凍結乾燥物の生成過程」(ゲンチシン酸塩化合物によってpHを調整する方法)中に記載されている。

本発明の別の新しい実施例は、安定剤は含むが(金属の形態をした)金網は含まない乾燥粉末キットを生成する「接触法」である。

特に、本過程は(1)安定剤と随意にではあるが担体とを含む水溶液を調製し、(2)過程(1)で得た溶液をスズ金属と接触させ、(3)この溶液を凍結乾

燥するという段階から成つている。

こうして作られた映像用乾燥粉末キットは、液アクネチウム酸塩Te99m溶液と混合すると安定な映像用試薬を生じる。段階1で得られる水溶液は安定剤と担体の両方を含むのが好ましい。例えば第1スズ化合物の様な他の任意の少量成分もまた、段階1で得られる溶液中に溶解させることができる。これらの担体、第1スズ化合物及び他の任意化合物は、凍結乾燥前のどの時点に溶解させてもよい。

ここで使われている「接触」という言葉は、金属の溶液中への部分的浸漬、金属を溶液ですぐ擧及び金属を溶液の表面に接触させる事を含めて、金属表面が安定剤水溶液に接触させられる過程又は方法を指す。この場合、金網か安定剤水溶液に接触している時間の長さは重大ではない。しかしこの接触の期間は、乾燥粉末ヤットから作られたアクネチウム含有映像用試薬の長期安定性に影響を及ぼすのである。更に、接触の方法と使用される金属の量は、接触に有効な金属表面積に影響を

及ばず少によつて、既製の既作られるテクネチウムを必須以本とする映像用試験の安定性に強化をもたらす。この接触法の好適な実施例では、スズ金銅の全表面積が約1000m²の場合にこれを安定剤水溶液中に複数約30分間完全に浸漬している。(しかし、金銅の有効表面積を大きくする事によつて、接觸時間を短縮する事ができる。)

この接觸段階の過程を行なうには多くの方法がある。1つの様式では、安定剤の水溶液が金銅含有基質上を流れるようにする方法を用い、これは溶液をポンプで送るか引力を使って送るかの方法で進行することができる。2番目の様式では、金銅が添加される容器中に該水溶液を入れる方法を用い、この場合該溶液は攪拌してもしなくてもよい。もし攪拌する場合は、無理矢のゆるやかな搅拌が好ましい。

好適な様式に於ては、液化第1スズがスズ金属上に直布されている。この液化第1スズはスズ金属表面上に自然に発生する板状として存在してもよいし、該金銅表面を故意に液化する事によつて

形成することもできる。液化第1スズを金銅の被覆剤として使り、混合後に十分な安定性を持つ映像用試験を生成するのに必要な接觸時間の短縮が容易となる。存在する液化物被覆剤の量と接觸時間によつては、液化第1スズの消耗又は溶解が原因でスズ金銅上の液化第1スズ被覆剤を新しくするか別のスズ金銅を使用することが必要になるかもしだれない。

好ましくは、安定剤水溶液のpHは、金銅と接觸している間は、約1.0～約6.0に保たれるべきである。より好ましくは、安定剤水溶液のpHは約3.0～約3.5であるのがよい。接觸後が完了すると、安定剤、任意担体及び任意第1スズ化合物を含有する安定剤水溶液は既溶乾燥される。安定剤溶液は、金銅と接觸後でしかも強烈乾燥前に、使用される滑走の安定剤化合物次品で効率的なpHに調整されるのが好ましい。前述した金銅含有の液化板状キット作成の好適な過程に於ると同様に、安定剤がゲンチシン酸塩であれば、溶液のpHは約4.2～約4.8に調整されるべきであり、約4.5であ

るのが好ましい。安定剤がアスコルビン酸塩か亜元酸塩化合物の場合には、溶液のpHは約5.5～約6.5の範囲内に調整すべきであり、約6.0であるのが好ましい。このpHはどんな服用段あるいは塗布で調整してもよい。

この様に、骨格軟骨用乾燥粉末キット生成の好適な過程は、(1)ゲンチシン酸塩安定剤、ジフェオヌファン酸塩担体及び随意にてあるが第1スズ化合物を含む水溶液を調製し、(2)段階(1)で得た溶液のpHを約1.0～約6.0の範囲内に調整し、(3)段階(2)で調整された溶液を、液化第1スズで被覆されたスズ金銅と30分以上は接觸させ、(4)段階(3)の溶液を金銅から離し、(5)段階(4)で得られた溶液のpHを約4.2～約4.8の範囲内に調整した後(6)このpH調整済溶液を強烈乾燥するという段階から成つている。上記過程中にアスコルビン酸塩又は亜元酸塩が使われる場合には、段階(6)で分離された溶液のpHは約5.5～約6.5の範囲内に調整されるべきである。

本発明の別の実施例では、金銅も含む乾燥粉末

キットを調製する為に前述の接觸法を使つてゐる。即ち、前述の接觸法に於て、安定剤水溶液を金銅と接觸させた後溶液から離さないで、溶液中にスズ金銅が存在したまま溶液を強烈乾燥するので、スズ金銅と安定剤溶液が強烈乾燥された物の両方がバイアル中に入つてゐる。また別の1様式としては、安定剤溶液をスズ金銅から離して強烈乾燥した後、これをすでにスズ金銅が入つているバイアルあるいは全体又は部分的にスズ金銅ができるバイアル中に入れる方法がある。あるいはまた、安定剤溶液をバイアル中に入れて強烈乾燥した後、引き抜いて金銅を添加するという方法もある。これらの手順のいずれを併用しても、遊テクネチウム酸塩Te99m溶液を混合するや安定な映像用試験を生成する映像用乾燥粉末キットが生成される。この様なスズ含有キットから作成した映像用試験は、遊テクネチウム酸塩Te99m溶液が添加された後、スズ金銅を含まないキットから作成した試験よりも高い安定性を有する。

本発明のキット用組成物は、工業的に得られた

万伝及び使用法について説明している。

実施例 1

本実施例に包括される骨格映像用試薬を次に示す成分要素を使って生成した。

成分	量
スズ金糸薄片	$5\text{mm} \times 1.0\text{mm} \times 0.13\text{mm}$
メタジオフオスファン酸(MDP)のナトリウム塩	5.0 mg
アスコルビン酸	0.84 mg
スズ絲片をバイアル中に入れた後、MDP 担体を含む溶液(pH 6.4 調整)及びアスコルビン酸安定剤を含む溶液をバイアル中に添加した。次に、工業的テクネチウム発生装置から溶解した約 7.5 mCi の過テクネチウム酸塩 Te 99m を含む 1 ミリリットルの溶液を、バイアルに加えて骨格映像用溶解液を作成した。	

かきませた後、バイアル中の溶液の約 1/4 量を体積約 7.5 Kg のヒト成人 1 人に注射する。(注射用シリンドリジ中にスズ金糸を入れない様に注意する。)その後シンチレーションカメラを用いてすばらしい骨格像が得られる。

次に示す非限定的実施例で、本発明の組成物、

上記のヤット調製に於て、アスコルビン酸の代わりにエリソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、遊元酸、遊元酸のナトリウム塩、6-ブロモ-6-デオキシアスコルビン酸塩、5-メチル遊元酸、5-メチル遊元酸のナトリウム塩、及びこれらとニコチン酸又はニコチンアミドとの複合物を併せてほんとんど同様な結果が得られる。

実施例 2

0.1 mg のグンチシン酸ナトリウムを含有するアンプルを過テクネチウム酸塩 Te 99m 発生装置の射出液出口に配慮する。塩浴出液がバイアル中に採取され、グンチシン酸ナトリウムは完全に溶解される。

溶解したグンチシン酸ナトリウムを含有する過テクネチウム酸塩 Te 99m 溶液を約 5 ml (200 mCi) とり、3.0 メッシュの粒状スズ金糸 4.0 g とソディウムグルコヘプトオート 200 mg を含むバイアル中に添加する。十分に混合すると、ヒト患者中に静脈内投与するのに適当な安定な骨格映像用試薬ができる。

この試薬の約 0.5 ml を成人対象 1 人に投与する。約 1 時間後にこの対象をシンチグラフィーにかけると、脳及び骨盤の映像が得られる。

実施例 3

映像用組成物を次記の成分要素を使って作成する。

成分	量
ピロリン酸ナトリウム	1.00 mg
トリメタリン酸ナトリウム	3.00 mg
グンチシルアルコール	0.20 mg
スズ金糸薄片	$5\text{mm} \times 5\text{mm} \times 0.13\text{mm}$
(ピロリン酸ナトリウムについては上記及び 1977 年 4 月 5 日に公開されたアドラー等を出版人とする米国特許明細書 4,016,249 中に記載されている通りである。)	

本組成物は、上記溶解成分を単に混合するだけで得られる。実施例 1 で述べられている様に、約 5 ml の過テクネチウム酸塩 Te 99m を添加すると安定な映像用試薬が得られる。

本実施例に於ては、グンチシルアルコールの代

わりにヒドロキノンをつてもほとんど同様の結果が得られる。

実験例 4

次記の成分要素を使って映像用キットを調整した。

成分	大量用量	バイアル
チオ硫酸ナトリウム	2.0 mg	2.0 mg
EDTA ニナトリウム	2.0 mg	2.0 mg
ゼラチン	1.8 1.0 mg	1.8 1.0 mg
ゲンチシン液	8.4 mg	0.8 4 mg
スメ金属性薄片	--- 9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm	

100 ml の蒸留水中でチオ硫酸塩、EDTA 塩、ゼラチン及びゲンチシン液を混合することによって大歯浴液を調製した。この浴液をゆるやかに加熱して全成分を完全に溶解した。この大量浴液(pH 4.4)の1ミリリットルを無菌の容器させておいたバイアル中に移した後、バイアルを約18時間凍結乾燥して其空中で密栓した。

このキットに過テクネチウム酸塩 Tc 99m 発生装置からの浴出液を加えることによって映像用試

素が調製される。こうして得られたイオウクロイド試用試素を生物学的対象に注射すると肝臓、腎臓及び骨髄の映像が得られる。

実験例 5

本発明に包括される組成物を次記の成分要素を使用して作成した。

成分	量
全赤血球(包装されている)	2.5 ml
ゲンチシン液	0.8 4 mg
スメ金属薄片	9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm
過テクネチウム酸塩 Tc 99m	2.25 mCi

スメ金属と1.0 ml のゲンチシン液の塩浴液を、5.0 ml の赤血球の塩浴液中に添加した。得られた混合物をかきませて完全に混合した後、過テクネチウム酸塩を加えてこの混合物を約1分間かきませた。次に赤血球内に結合していないテクネチウムを除くために、赤血球を1回当たり5.0 ml の塩浴液で3回洗浄した。こうして得られた試素を生物学的対象に注射すると、血液貯留像が得られる。

実験例 6

次記の成分要素を使って血液貯留映像用試素を調製した。

成分	量
ウシ血清アルブミン	5.0 mg
ゲンチシン液	4.2 mg
スメ金属薄片	9.5 mm × 6.4 mm × 0.13 mm

B S A 粉末及びゲンチシン酸粉末をスメ金属を入れたバイアル中に加えた。塩酸で pH 4.5 に溶解されたリン酸ナトリウム塩浴液 4.5 ml を添加する事によつてこれらの粉末は溶解された。B A S とゲンチシン液が完全に溶解した後、0.5 ml の過テクネチウム酸塩 Tc 99m 浴液(約 2.5 mCi)を加えて映像用試素を得た。1ミリリットル当り約1.0 mg の蛋白と0.8 4 mg のゲンチシン液を含むこの試素を生物学的対象に注射した後その対象をシンチグラフィーにかけると、血液貯留像が得られる。

実験例 7

肺抗原(C E A)を含む両側の浴出液に使われる映像用試素を、C E A 抗原がテクネチウム 99m で標識されているという点以外はコールデ

ンベルク等著「動脈抗原に対する放射性抗体を使用する癌の放射性免疫検出法」新研究、40、2984～2992(1980)(本明細書の参考文献に含まれる)に記述されていると同じ方法で調製使用する。特に、脂溶性免疫グロブリン G を、この免疫グロブリン G の代わりにウシ血清アルブミンを使つて前記実験例 6 に記述されていると同じ方法で、スメ金属をテクネチウムの造元剤として使つて約 2.5 ml のテクネチウム 99m で標識する。こうして得られる映像用試素を脳血管を有する成人対象に注射した後、腫瘍の位置を標識のシンチグラフィックな方法で決定する。この映像用試素は、肺異常、頭痛及び筋肉にも集中局在する。

実験例 8

本発明の組成物及び方法は、ヤコウ等著の「血糖インシュリンの免疫検出法」生化学的分析法、12、69-96(1964)(本明細書の参考文献に含まれる)中に記述されていると同じ方法で、血糖インシュリンの競合的結合性の標準免疫

推定を行うのに使用される。特に、インシユリンの代わりにウシ血清アルブミンが使われている前記実験例6に記述されている方法で、既知量のインシユリンをテクネチウム99mで標識してテクネチウム標識インシユリン(‘インシユリン/Tc’)を生成する。

1ミリリットル当たり0.5ナノグラムのインシユリン/Tcを含有するペロナール緩衝液を50マイクロリットルずつ1/3バイアルに分注する。最初の1/2バイアルの各々に、各50マイクロリットル分注中に0.025～2.0mCi/mlの異なる既知濃度の非標識インシユリンを含むペロナール緩衝液を50マイクロリットルずつ分注する。そして残りの1バイアル中のインシユリン/Tcには未知濃度のインシユリンを含む血清の1分量を加える。

モルモットの抗ブタインシユリン抗体液の6千倍希釈液を調製し、その50マイクロリットル分量ずつを上記作成した1/3バイアルの各々に加える。そしてこれらのバイアルを室温で6時間インキニベートすると、その間に抗体価がインシユリ

ンに結合する。

インキニベート後、第2の抗体であるヤギのモルモットガンマグロブリンを含む溶液を各バイアルに添加する。全バイアルを室温で1時間インキニベートしてヤギ抗血清をモルモット抗体液に結合させる。その後バイアルを遠心分離して上清を吸引したモルモット抗ブタインシユリン抗体から取り除く。

インシユリン含有ペレットの放射活性は、 gammaカウンタを用いて測定する。本実験実施中のテクネチウム99mの放射活性崩壊に対応するデータの分析を行い、1から1/2までのバイアルの各々から得られるペレットの比放射活性を各バイアル中の既知のインシユリン濃度の因数として得る。(インシユリン/Tc及び非標識インシユリンが少紫のインシユリン特異性抗体と反応するので、平衡状態で存在するインシユリン/Tcの量すなわちペレットの放射活性は非標識インシユリンの存在量と逆比例して変化する。)バイアル1/3中に入れられている未知試料中に存在するインシユリ

ンの濃度(及び量)はバイアル1から1/2までの既知試料から得たデータを比較し推定を行つて決定される。

実施例9

次記の成分投糞を使用して骨格映像用キットを作成する。

成分	大量溶媒	バイアル
HMDPニナトリウム	3.00mg	3.0mg
ゲンチシン酸	8.4mg	0.84mg
塩化ナトリウム	3.0g	3.00mg
塩化銅1スズ	3.2mg	0.032mg
3.2%のスズ粗粒	---	5.5g

無菌空気無含有(脱脂素)水中でHMDP塩担体、ゲンチシン酸安定剤、塩化銅1スズ及び塩化ナトリウムを溶解することによつて大試験瓶を調製する。水酸化ナトリウム溶液を添加してこの大試験瓶をpH4.5に調整した後、無菌空気無含有水を加えて全量を100mlにする。

各バイアル中にスズ粗粒(20片、5.5gで約6.00mm³の表面積)を加える。スズ粗粒が入った

バイアルを250℃で約4時間加熱してこのスズを融解する。(加熱によつてこのスズは完全に酸化銅1スズ熱で模倣される。)その後にバイアルを冷却する。

大試験瓶の1ミリリットル分量ずつを、酸素を入れない様に密閉中に保たれている無菌バイアルへ移した後、バイアルをドライアイで滅菌させ工業用滅菌乾燥器で3時間真空で乾燥させる。次にバイアルを徐々に250℃まで加熱して更に16時間滅菌乾燥する。酸化銅生成物が入ったバイアルは真空で密栓する。

このキットに、工業的に得られた造テクネチウム溶液Tc99mの生理食塩水溶液5ml(約7.5mCi)の活性を有する)を添加することによつて貯蔵用試験を調製する。次に全成分が溶解するまでバイアルをかきませた後、試験の約1mlを約7.5Kg体重の成犬対照に約30秒かけて注射する。その結果シンチレーションカメラを用いてすぐれた骨格映像が得られる。

上記のキット調製に於て、HMDPのニナトリ

ウム塩の代わりにメタノー-N-メチルアミノジフオスファン酸、メタノー-N,N-ジメチルアミノジフオスファン酸、エタン-1-ヒドロキシ-2-アミノ-1,1-ジフオスファン酸及びこれらのモノナトリウム塩並びにエタン-1-ヒドロキシ-1,1-ジフオスファン酸及びそのニナトリウム塩を夫々使つてもほとんど同じ結果が得られる。

実験例 1.0

本発明の接触法を利用して次記の成分要素を使用してキットを作成した。

成分	大量溶液	バイアル
HMDPナトリウム	3.3.0mg	3.0mg
ダンテシン酸	9.2mg	0.84mg

約1.10mlの無菌で窒素ガス含有の水にHMDP塩とダンテシン酸を溶解することによつて大瓶溶液を得た。ガラスワール上に30メッシュの粒状スズ3.6gを充填した10ccのベクトリーディッシュソリューションを用いてカラムを作成した。上記大瓶溶液(pH3.2)を粒状スズの上から注いで30分間この金属と接触させた。その後大量溶液を少

量(カラム)から吸引し出しえる過した。

この大量溶液を水酸化ナトリウム溶液でpH4.5に調整した後、このpH調整液溶液の1ミリリットル分量を無菌バイアルに入れて約1.7時間凍結乾燥すると、映像用乾燥粉末キットが得られる。

このキットを解つて調製した映像用試薬を注射投与すると、実験例9によると同様に、すぐれた骨格映像が得られる。

上記実験例に於て、ダンテシン酸の代わりにヒドロキソム、ダンチルアルコール又はダンチシソナトリウムを使つてもほとんど同様の結果が得られる。

実験例 1.1

本発明の接触法を利用して次記の成分要素を使用してキットを作成した。

成分	大量溶液	アンプル
HMDPナトリウム	3.00mg	3.0mg
ダンテシン酸	8.4mg	0.84mg

1.00mlの水中にHMDP塩とダンテシン酸を溶解する事によつて大瓶溶液を得た。この大

瓶溶液(pH3.2)を30メッシュの粒状スズが36g入つた250mlのキャップ付きエーレンマイヤーフラスコ中に入れた。次に大気中で1.5時間ゆっくりと蒸発を吸収紙で押すと、この大量溶液とスメとをスライサー化させた。

大瓶溶液を粒状スズから離した後、ろ過してそのpHを4.5に調整した。1ミリリットル分量の大瓶溶液を無菌バイアルに入れて濃縮乾燥した。こうして得られる映像用乾燥粉末キットを、実験例9と同じ方法で油テクネチウム造影Te99mと混合して注射投与すると、すぐれた骨格映像が得られる。

実験例 1.2

本発明の接触法を利用して次記成分要素を使用して映像用キットを調製する。

成分	大量溶液	バイアル
HMDPナトリウム	1.5g	3.0mg
アスコルビン酸	5.00mg	1.0mg
塩化ナトリウム	1.5g	3.0mg

HMDP塩、アスコルビン酸及び塩化ナトリウム

を5.00mlの脱酸素水中に溶解することによつて大瓶溶液を調製した後、塩酸を使つてこの大量溶液のpHを3.5に調整する。その後この溶液を1.00ml/分の流速でポンプを用いて、アセトンで洗浄されて酸化銀1スズで被膜された30メッシュの粒状スズ1.800gを充填した円筒形ガラスカラム(長さ3.0cmで直徑5.8cm)中へ通じる。3.5時間後、この溶液をろ過して水酸化ナトリウムでpH6.0に調整する。

このpH調整液溶液の1ミリリットル分量を無菌バイアル中に入れた後、根筋の液槽乾燥法で濃縮乾燥する。こうして得られたキットを解つて実験例9に記述されている方法で映像用試薬を調製してその試薬を注射投与すると、すぐれた骨格映像が得られる。

上記実験例に於て、アスコルビン酸の代わりにエリソルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、エリソルビン酸ナトリウム、亜元酸、亜元酸ナトリウム、5-メチル亜元酸、5-メチル亜元酸ナトリウム、6-グロモ-6-デオキシアスコルビン

液、6-ブロモ-6-デオキシアスコルビン酸ナトリウム及びこれらとニコチン酸又はニコチナミドとの複合体の夫々を併用してもほとんど同様の結果が得られる。

実験例 1-3

実験例 7 に記述されている組成と量とで本発明に従つて映像用乾燥粉末キットを作成する。キットを実験例 7 の方法で作るが、生成物を凍結乾燥した後、タテヨコ各約 5 mm の無菌スメス格 1 片を各バイアルに加える。その後バイアルを密栓する。

これらのキットを使って作られた映像用試験は、実験例 9 に記述されている方法で生物学的対象に注射すると、すぐれた骨格映像能を発揮する。上記実験例に於て、熱結乾燥の後でスメス添を一片加える方法ではなくて、溶液を添加して復活乾燥する前にバイアル内にスメス金屈を充填する（前述の標準的沈没法）方法でもほとんど同様の結果が得られる。

実験 1

上記実験例に記述された方法に従つて 6 コのキ

ットバイアルを調製した。

バイアル	成分	量
1 と 2	MDP ニナトリウム	5.0 mg
	スズ薄片	5 mm × 1.0 mm × 0.13 mm
3 と 4	MDP ニナトリウム	5.0 mg
	30 メクシコの殻状スズ	1.50 mg
5 と 6	MDP ニナトリウム	5.0 mg
	アスコルビン酸	0.84 mg
	スズ薄片	5 mm × 1.0 mm × 0.13 mm

（バイアル 3 以外の全バイアル中のスズは、液体中に浸漬した後エタノールで十分にすすぐという前処理を受けている。）

約 7.5 mCi の遊離タネチウム酸塩 Tc 99m の溶液をキット 1、3 及び 5 の各々に加えると共に約 3.6 5 mCi の遊離タネチウム酸塩 Tc 99m の溶液をキット 2、4 及び 6 の各々に加えることによつて、映像用試験を作成した。各バイアル中に存在する還元されていない遊離のチタネチウムの量を、経時的に薄層クロマトグラフィーで測定した。このデータが表 1 中に示されており、表中「Tc」は

各バイアル中に導入される遊離タネチウム酸塩 Tc 99m の近似量であり、「時間」は放射性同位元素が各キット中に入れられてから残渣還元液タネチウム溶液が測定される迄に経過した時間であり、データは最初の遊離タネチウム濃度に対する還元された遊離タネチウム酸塩のパーセントで投与されており、既ち測定時に於ける遊離タネチウム酸塩のパーセント（0～100%）を示している。

表 I

バイアル	Tc	測定期（放射性同位元素注入後の分数で表わす）に於て還元されている率（%）									
		0	10	20	30	45	60	120	240	300	
1	595	58	65	90	97	99	100	100	100	100	
2	395	74	99	100	100	100	100	100	100	100	
3	395	22	29	42	53	60	71	89	96	99	
4	88	2	--	--	15	--	52	--	94	--	

このデータは、遊離タネチウム用還元剤としてスズ金屬と安定剤との組み合わせを使うとスズ金屬のみに較べて有数に高い性能が得られる事を証明している。本発明の組成物によってテクネチウ

ムの完全な還元が促進されれば（バイアル 5 及び 6 がその好例である）、映像用試験中でより多くのテクネチウム遊離粗体が生成するだけでなく、それに相応して、映像用試験の生物学的性質に有効である遊離遊離タネチウム酸塩が該試験から除かれる。この様に、スズ金屬と安定剤との両方を含む映像用試験はすぐれた映像特性を持つものである。

実験 2

上記実験例 1 に記述されている方法と同様の方法で各バイアルのキットを調製した。各バイアルの最終的組成を次に示す。

バイアル	成分	量
1	HMDP ニナトリウム	8.0 mg
	ゲンチシン酸	0.84 mg
	スズ金屬薄片	9.5 mm × 0.4 mm × 0.13 mm
2	HMDP ニナトリウム	8.0 mg
	アスコルビン酸	0.97 mg
	スズ金屬薄片	9.5 mm × 0.4 mm × 0.13 mm

3	HMDPニナトリウム	3.0mg
	硝酸ナトリウム	0.50mg
	スズ金屑薄片	0.5mm×0.4mm×0.13mm
4	HMDPニナトリウム	3.0mg
	亜硝酸ナトリウム	4.0mg
	スズ金屑薄片	0.5mm×0.4mm×0.13mm

バイアルにHMDP塩溶液及びアスコルビン酸、ゲンタシン酸、硝酸ナトリウム又は亜硝酸ナトリウムの溶液を加えてキットを調製する。バイアル3及び4の各キットのpHは、1982年2月17日付でプロトカス等を出願人とするヨーロッパ特許出願番号4 6, 067（本明細書の参考文献に含まれる）に示唆されているように1.5に調整した。バイアル1のpHは4.5に、バイアル2のpHは6.0に調整した。そしてスズ金屑薄片を各バイアルに添加した。

次にキット1から3までの各々に約3.95mCiの過テクネチウム塩塩溶液を加えることによって純度用試験を作成した。バイアル4には約8.8mCiの過テクネチウム塩塩Tc99mを加えた。下

の表 II に、前記表 I と同様に、結合している過テクネチウム塩塩の量を経時的に示してある。（キット用バイアル4はバイアル1から3までとは別の実験に於て調製されテストされた。）

表 II

バイアル	Tc	測定期（放射性同位元素注入後の分数で表わす）に於て還元されている率（%）									
		0	10	20	30	60	120	180	240	300	
1		75	97	96	93	94	92	94	94	96	97
2		365	49	51	54	60	59	60	61	65	64
3		75	14	30	65	85	98	98	98	97	95
4		365	99	95	92	90	85	79	76	75	74
5		75	99	100	100	100	100	100	100	100	100
6		365	99	100	100	100	100	100	100	100	100

このデータは、本発明のスズ金屑と安定剤との組み合せがスズ金屑と硝酸化合物又は亜硝酸化合物との組み合せに較べて有意に高い性能を示す事を証明している。本発明の組成物は（バイアル1及び2がそのよい例である）テクネチウムをより速くより完全に還元するので、その結果、本発明に包括される様な試験は向上した生物学的性能を示す。